



Praca dyplomowa



*Wpływ alkoholu na leki i procedury stosowane przez ratownika
medycznego*

Autor: Bartłomiej Krzykawski

Promotor: Dr n. med. Grzegorz Sokołowski

Spis treści

Wstęp	5
Rozdział I	6
Alkohol – podstawowe informacje	6
1.1. Wpływ etanolu na społeczeństwo i organizm.	6
1.2. Proces wchłaniania i metabolizowania alkoholu.	6
Rozdział II	8
Farmakoterapia bólu	8
2.1. NLPZ wpływ na organizm.....	8
2.2. Interakcje alkoholu względem drabiny analgetycznej.	9
Rozdział III	12
3. Leki przeciwpadaczkowe w reakcji z alkoholem.	12
3.1. Padaczka opis i sposób postępowania.	12
3.2. Benzodiazepiny jako leki przeciwpadaczkowe.....	12
3.3. Interakcje leków przeciwpadaczkowych z alkoholem.	14
Rozdział IV	15
4. Układ krwionośny i farmakoterapia przedszpitalna.	15
4.1. Nadciśnienie tętnicze – etiologia.	15
4.2. Azotany a alkohol etylowy.....	16
4.3. Ebrantil względem etanolu.	17
4.4. Atropina działanie niepożądane z alkoholem.....	17
Rozdział V	18
5. Farmakologia układu pokarmowego.	18
5.1. Interakcje alkoholu z lekami grupy układu pokarmowego.	18
Podsumowanie	20
Piśmiennictwo	21

STRESZCZENIE:

W prezentowanej pracy przedstawiany jest wpływ alkoholu na farmakoterapię kilku wybranych chorób, z którymi ratownik medyczny ma częsty kontakt.

W części wstępnej opisano ogólny wpływ i działanie alkoholu na organizm człowieka, oraz jakie skutki on wywołuje w społeczeństwie. Również w pracy prezentowane zostaną procesy wchłaniania i metabolizowania alkoholu.

W dalszej części, został omówiony wpływ etanolu, w przypadku takich schorzeń jak: ból, padaczka, choroba wrzodowa, a także wpływ alkoholu na układ krążenia, oraz różnych jego schorzeń.

Podsumowując należy podkreślić, że ratownik medyczny w swojej pracy, dość często spotyka się z pacjentami pod wpływem alkoholu. Podejmowanie prawidłowych działań jest wynikiem dobrej znajomości interakcji leków z alkoholem, oraz przewidywanie jakie to może wywołać działania niepożądane u danego pacjenta pod wpływem alkoholu.

ABSTRACT

The main topic of the dissertation includes the influence of alcohol on the pharmacotherapy of several selected diseases which are often encountered by paramedics. The initial part describes the overall impact and effects of alcohol on the human body and its effects on society. Processes of absorption and metabolism of alcohol are also presented. In the following part the influence of ethanol on pain, epilepsy, peptic ulcer, and the effect of alcohol on the cardiovascular system on various disorders has been discussed. To sum up, paramedics quite often have to deal with patients under the influence of alcohol. Good knowledge of drug interactions with alcohol and the side effects that it may cause is crucial part in making correct decision in these cases.

Wstęp

*Salus aegroti suprema lex (esto)*¹ - słowa zawarte w przysiędze Hipokratesa, które w tłumaczeniu na język polski znaczą: „dobro chorego winno być najwyższym prawem”, dotyczy zarówno lekarzy jak i całego personelu medycznego. Ratownicy będąc pierwszą linią w udzielaniu pomocy chorym, poszkodowanym powinniśmy o tym pamiętać. Bezpieczeństwo własne, miejsca zdarzenia, ilość poszkodowanych osób, czym dysponujemy oraz co było przyczyną takiego stanu - składają się na obraz tak zwanej „pierwszej piątki”².

Ocena bezpieczeństwa pomaga nam w podejmowaniu dalszych decyzji. W zależności od typu zgłoszenia, należy rozważyć wsparcie przez inne służby (np. straży pożarnej). Już, w karetce można stwierdzić, czy istnieje dodatkowe zagrożenie ze strony naturalnej (np. miejsca sejsmiczne, powódzie, pożar). Na miejscu, należy określić liczbę osób rannych. Trzeba pamiętać, że dla każdej osoby poszkodowanej potrzebna jest jedna karetka. Niezbędny oraz niezawodny sprzęt jest podstawą w udzielaniu pierwszych czynności przez ratownika. Należy skrupulatnie sprawdzić zawartość plecaka medycznego. Mechanizm urazu może być oczywisty w momencie sprawdzenia miejsca zdarzenia, lecz czasami będzie wymagał zebrania od strony świadków pomocnych informacji, które mogą być niezwykle cenne.

Podczas pierwszego kontaktu z pacjentem jesteśmy w stanie ocenić jego świadomość. Zaburzenia przytomności, mogą wynikać z bardzo wielu czynników, takich jak: uraz głowy, hipoglikemia, wstrząs. Są to najważniejsze czynniki zagrażające życiu. Jednak częstą przyczyną, zaburzeń świadomości u pacjentów jest nadużywanie alkoholu, oraz różnego typu używek.

W prezentowanej pracy zostanie poruszony istotny temat, mianowicie wpływu alkoholu na leki stosowane przez ratownika medycznego. Szczególna uwaga zostanie zwrócona na dawkowanie leków, u osób które są pod wpływem alkoholu, oraz przedstawione zostaną działania niepożądane, które mogą wystąpić w reakcji leków z alkoholem.

¹ T. Biesada, *Elementy etyki lekarskiej*, Kraków 2006, s. 5.

² P. Guca, W. Machała, *Postępowanie przedszpitalne W obrażeniach ciała*, Warszawa 2015, s.5.

Rozdział I

Alkohol – podstawowe informacje

1.1. Wpływ etanolu na społeczeństwo i organizm.

Napoje alkoholowe są produkowane od bardzo dawna, świadczą o tym zapiski starożytnych osób, choćby wyżej wspomnianego „ojca medycyny”, który wino uważał za produkt o leczniczych działaniach³. Produkty wysokoprocentowe po które tak chętnie sięgamy dają nam chwilę relaksu, odprężenia. Jednak z czasem zaczęto zauważać negatywny wpływ tegoż trunku. Następstwem zwiększonego spożywania spirytualnych napojów mogą być niektóre nowotwory, schorzenia wątroby, trzustki, przede wszystkim niekorzystny wpływ na funkcjonowanie naszego ośrodkowego układu nerwowego.

Większa ilość społeczeństwa od momentu ukończenia pełnoletności spożywa alkohol. Niestety, coraz częściej słyszy się o sprzedaży napojów wysokoprocentowych osobom przed ukończeniem osiemnastych urodzin. Wpływ rówieśników, popkultura oraz inne czynniki działają na podejmowanie tak pejoratywnych decyzji przez młodzież, która nie zważa na wielkość ryzyka. Jednak ten problem nie dotyczy wyłącznie populacji młodej. Trudna sytuacja materialna, rodzinna lub inne czynniki demoralizujące naszą psychikę powodują, że naszą pomocą staje się alkohol - coraz częściej sięgamy po „kieliszek”.

Zgodnie ze statystykami z 2012 roku przeprowadzonymi przez WHO, liczba zgonów spowodowana nadużywaniem alkoholu wyniosła aż 3,5 mln. To wysoka liczba zgonów względem innych przyczyn śmierci. Jak się okazało mniej osób umiera wskutek gruźlicy, nawet AIDS⁴.

1.2. Proces wchłaniania i metabolizowania alkoholu.

Aby końcowe produkty trawienia były wykorzystywane, muszą one przedostać się do krwi z przewodu pokarmowego. Ten wieloetapowy proces, o którym wspominam nazywany jest wchłanianiem. Zarówno dotyczy to produktów pochodzenia roślinnego, zwierzęcego, prostych płynów, jak zarówno wyżej wspomnianych alkoholi.

Wypity przez nas trunek wysokoprocentowy trafia do żołądka. Gdzie po części zostaje wchłaniany wpięrow przez ściany żołądka, mianowicie błonę śluzową, a następnie trafia do tkanki podśluzowej, która jest silnie unaczyniona⁵. Pokarm o strukturze płynnej szybko przedostaje się z żołądka do jelit. W pierwszym odcinku jelita cienkiego, zwanym dwunastnicą zachodzą istotne przemiany chemiczne. Dwunastnica połączona jest z żołądkiem poprzez odźwiernik. Alkohol, trafia do dwunastnicy. Po części znowu jest wchłaniany tym razem przez kosmki jelitowe, które są silnie ukrwione. Metabolizm alkoholu etylowego przebiega w wątrobie, przy udziale dehydrogenazy alkoholowej powstaje aldehyd octowy i następnie przy udziale enzymów aldehydoksygenazy utleniany jest do kwasu octowego, w ostateczności ulega on rozkładowi na dwutlenek węgla który jest wydalany przez płuca.

³ K.Pliniusza, *K. Pliniusza Starszego Historii naturalnej ksiąg XXXVII*, Poznań 1845, s. 79.

⁴ WHO, *World Health Statistics 2016*, s. 36.

⁵ A. Michajlik, W. Ramotowski, *Anatomia i fizjologia człowieka*, Warszawa 2013, s. 200-214.

Proces wchłaniania zależy od kilku czynników, a mianowicie od ilości enzymów wątrobowych, a także od determinacji genetycznej. Ważną wiadomością jest to że cykl metabolizowania jest znacznie wolniejszy od wchłaniania. Więc w dużej mierze zależy od szybkości spożywanego alkoholu. Etanol w połączeniu z pokarmami bogatymi w tłuszcze, znacznie dłużej jest wchłaniany do organizmu, w związku z tym procesy metaboliczne mają więcej czasu na regenerację, niż w przypadku spożywania alkoholu na czczo⁶.

Płeć również pozostaje nie bez znaczenia. Kobiety z reguły mają mniejszą masę ciała i mniej płynów krążących w ich organizmie. Ponadto u kobiet jest mniejsza ilość enzymów degradujących etanol, w związku z czym kobiety są bardziej narażone na uszkodzenie serca, komórek wątroby – zmniejszona ilość wytwarzania ADH. Z kolei u mężczyzn z reguły posiadających większą masę, ilość alkoholu wywołującą upojenia jest kilkakrotnie większa.

Układ hormonalny także nie pozostaje obojętny. U mężczyzn jest osłabiona produkcja testosteronu towarzyszą temu zanik jader czy opóźnione dojrzewanie pęcherzyków płciowych, przy dłuższej konsumpcji alkoholu będzie można zauważyć powiększenie brodawek sutkowych⁷.

⁶ L. Betleja, T. Falkowski, B. Jakubik, *Vademecum Biologia*, Warszawa 2016, s. 40-46.

⁷ A. Michajlik, W. Ramotowski, *Anatomia...*, op.cit., s. 519-525.

Rozdział II

Farmakoterapia bólu.

2.1. NLPZ wpływ na organizm.

Ból, według Międzynarodowej Organizacji Bólu, jest nieprzyjemnym doświadczeniem czuciowym i emocjonalnym, związanym z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek lub opisywanym jako takie uszkodzenie⁸.

Najbardziej niekorzystne działanie alkoholu jest w momencie połączenia go z niektórymi lekami. Produkt wysokoprocentowy zwiększa pobudliwość niektórych leków, zmniejszając przy tym działanie innych, wpływając na wszystkie układy naszego organizmu. W kontekście leków dostępnych do samodzielnego podawania przez ratownika zespołu wyróżniamy wiele grup.

Najczęściej ogólnodostępną grupą i często stosowaną są Niesteroidowe Leki Przeciwzapalne. NLPZ są lekami które hamują proces zapalny, cyklooksygenazy. Spośród grupy tych leków ratownik może podać aspirynę, czyli kwas acetylosalicylowy, ketaprofen oraz ibuprofen.

Ketaprofen to pochodna kwasu propionowego o działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym. Działanie leku polega na hamowaniu cyklooksygenazy. Metabolizowany jest głównie w wątrobie, wydalany głównie z moczem, w niewielkiej ilości z kałem. Wskazaniemi do jego zastosowania są działania o charakterze przeciwbólowym, przeciwzapalnym, choroby reumatyczne, choroby kręgosłupa. Przeciwwskazaniem do jego podania jest nadwrażliwość na którykolwiek ze składników preparatu, wystąpienie w przeszłości astmy, pokrzywy, zapalenia błony śluzowej, lub innych reakcji alergicznych po podaniu ketoprofenu lub innych NLPZ.

Oprócz działania przeciwzapalnego stosowanego głównie w różnego rodzaju chorobach reumatycznych, NLPZ posiadają również możliwości przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Istotnym faktem jest, że nie wpływają narkotycznie na ośrodkowy układ nerwowy oraz nie wywołują uzależnienia.

Działanie NLPZ polega na hamowaniu aktywności enzymu cyklooksygenazy. Różnią się między sobą działaniem. Na przykład, diklofenak wykazuje stosunkowo silne działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe. Natomiast do leków o umiarkowanie silnym działaniu przeciwbólowym, jak i przeciwgorączkowym jest aspiryna. NLPZ wykazują jeszcze inne działanie, m.in. hamują syntezę czynnika reumatoidalnego, aktywności enzymów degradujących tkankę łączną, a także zapobiegają zlepianiu się płytek krwi⁹.

Aspiryna jest lekiem z grupy NLPZ. Jej działanie jest dosyć znaczące w chorobach reumatycznych, gdyż zmniejsza obrzęk, przekrwienie oraz ból. Ponadto zwiększa wydalanie kwasu moczowego, ma to głównie pomóc przy dnie moczanowej, gdzie obok sterydów jako lek wspomagający, usuwa zbędne produkty przez nerki¹⁰. Aspiryna - oprócz pozytywnych aspektów, posiada także swoją ujemną stronę. Na ogół dobrze tolerowana, stosowana nieodpowiednio może wywołać wiele reakcji niepożądanych. Zazwyczaj zbyt częste stosowanie aspiryny prowadzi do podrażnienia błon śluzowych żołądka. Uszkodzenie błon

⁸ M. Saint, A. Muller, J. Meynadier, *Ból – diagnostyka, leczenie i prewencja*, Warszawa 1998, s. 12.

⁹ E. Mutschler, *Farmakologia*., op.cit., s. 443.

¹⁰ *Leki w ratownictwie medycznym*, red. J. Kleszczyński, M. Zawadzki, Warszawa 2015, s. 216-218.

może przyczynić się do czynnej choroby wrzodowej, krwawienia. U nieodpowiedniej grupy osób, zwłaszcza tych najmłodszych pacjentów, stosowanie NLPZ jest przeciwwskazaniem, gdyż dochodzi do stłuszczenia wątroby tzw. Zespół Rey'a. Wszystkie pochodne kwasu salicylowego mają podobne działanie.

W interakcji z alkoholem NLPZ mogą nasilić niekorzystne działanie, podrażniając błonę śluzową. Dodatkowo u pacjentów pijących nałogowo podanie leków z tej grupy może doprowadzić do trwałego uszkodzenia wątroby, w konsekwencji do marskości, a nawet encefalopatii. Będąc na miejscu zdarzenia będziemy zastanawiać się czy podać lek z grupy NLPZ osobie ze skręconą kostką pod wpływem alkoholu. Otóż, nie powinniśmy podawać leków z tej grupy pacjentom będącym pod wpływem napojów alkoholowych. Możemy w ten sposób jedynie zagrozić takiej osobie poprzez trwałe uszkodzenie wątroby, a również nasilić stopień zaburzenia świadomości. Sposób, w jaki będziemy podejmować decyzje wiąże się z zdrowiem i życiem pacjenta.

Ibuprofen to organiczny związek chemiczny, NLPZ, pochodna kwasu propionowego o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Działanie przeciwbólowe utrzymuje się przez 4-6 godzin, po około 30 minutach od przyjęcia. Wydalany z moczem w postaci metabolitów. Przeciwwskazania dotyczące jego podania to: nadwrażliwość na ibuprofen i inne NLZP, czynna choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, skaza krwotoczna.

Pozostając przy lekach przeciwbólowych dostępny jest również w Zespole Ratownictwa Medycznego (ZRM), paracetamol. Działa przeciwbólowo, przeciwgorączkowo. Może być stosowany u dzieci, w przeciwieństwie do NLPZ nie działa przeciwzapalnie. Nie uszkadza błony śluzowej żołądka, nie hamuje agregacji krwi. Metabolizowany jest w wątrobie. Zalecany przez WHO jako jeden z podstawowych leków w leczeniu bólów towarzyszących chorobom nowotworowym. W bólach umiarkowanych i silnych może być podawany z opioidami¹¹. Przy znacznym przedawkowaniu, niestety dużo silniej oddziałuje na wątrobę oraz nerki. W dodatku w połączeniu alkoholem może bardzo szybko przyczynić się do powstania marskości wątroby. To nieodwracalne uszkodzenie nieparzystego narządu w jamie brzusznej polega na postępującym zastępowaniu hepatocytów tkanką łączną. Wszystko to skutkuje zaburzeniami w odprowadzeniu żółci do przewodu pokarmowego, a także problemami z układem krążenia. Alkohol dodatkowo przyspiesza niektóre objawy np. pojawienie się czerwonych plamek na kończynach górnych, przerost ślinianek przyusznych, stąd wiele osób skarży się na problem ze słuchem. Dodatkowo mogą pojawić się problemy z ciągłym zmęczeniem, uczuciem słabości. Pacjent, który często zażywa środki przeciwbólowe w towarzystwie alkoholu, często skarży się na brak apetytu, co rzutuje na jego wygląd. Paracetamol, mimo swojej uniwersalności, który jest lekiem dostępnym bez recepty, nieodpowiednio dawkowany może okazać się śmiertelnym środkiem dla naszego organizmu¹². Należy zachować ostrożność u chorych niedożywionych, w chorobie alkoholowej oraz u chorych odwodnionych.

2.2. Interakcje alkoholu względem drabiny analgetycznej.

Ratownicy zespołu skupiamy się na bólach wywołanych przez choroby czy urazy. Powstają one w wyniku podrażnienia receptorów czuciowych. Impulsy bólowe docierają do kory mózgowej, a ich siła jest generowana przez neuromodulatory. Cały ten proces

¹¹ E. Mutschler, *Farmakologia...*, op.cit., s. 208.

¹² *Ibidem*, s. 318.

przetwarzania bólu stanowi bardzo ważny postęp W obrębie fizjologii, a przede wszystkim farmakologii bólu.

Opioidy jako narkotyczne leki przeciwbólowe wpływają również sedatywnie na Ośrodkowy Układ Nerwowy (OUN). Ich skuteczność zależy od dawki. Sposób i ilość substancji podaży dla pacjenta wiąże się z szeregiem niebezpieczeństw. Zbyt częste podawanie opioidów prowadzi bardzo szybko do uzależnienia, lekozależności. Są również szkodliwe przy jednorazowym podaniu – przedawkowanie.

Morfina W połączeniu z alkoholem, w zależności od przyjętej substancji może zahamować całkowicie korę mózgową (głównie ośrodek czucia)¹³. Dodatkowo może niwelować uczucie głodu, smutku, a tym bardziej świadomości. Etanol wpływający dodatkowo na lek opioidowy dłużej będzie pozostawał w naszym organizmie. Wynika to z zahamowania gruczołów trawiennych przez opioid, w zależności od stężenia obu substancji efekty mogą okazać się śmiertelne przez zatrucie alkoholem, oraz niewydolność oddechową. Również morfina wpływa na pozostałe narządy zbudowane z mięśniówki gładkiej.

Fentanyl jako najsilniejszy analgetyk dla ratowników, aż stukrotnie silniej działający od morfiny działa przeciwbólowo. Niestety, ma mocny wpływ na układ oddechowy co jest niepożądanym zjawiskiem, zwłaszcza u osób z POCHP czy astmą, również może wywołać bradykardię (spowolnioną czynność serca nudności i wymioty). Alkohol dodatkowo potęguje działanie niekorzystne - przy wzmożonych wymiotach może dojść do chemicznego zapalenia płuc.

Drabina analgetyczna, stworzona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) powstała z myślą o odpowiednim doborze środków przeciwbólowych względem określonych objawów bólowych. Zawsze należy zapytać się pacjenta o wskazanie natężenia bólu w skali 1-10. Jest to istotne w momencie wyboru określonego leku. Na pierwszym miejscu drabiny znajdują się paracetamol, aspiryna, ibuprofen. Pierwszy z wymienionych jest dosyć szczególnym lekiem, gdyż można go używać z NLPZ, jak również mocniejszymi nieco - opioidami. Stopień wyżej uplasowała się kodeina wraz z tramadolem. Na najwyższym stopniu znajdują się agoniści opioidów, czyli fentanyl, morfina.

Tramadol to lek, który mieści się w kategoriach leków przeciwbólowych – silny środek o działaniu przeciwbólowym. Działa poprzez wpływ na niektóre komórki nerwowe. W razie uszkodzenia pewnej części organizmu, sygnał bólu transmitowany jest za pośrednictwem układu nerwowego. Opisywany lek powoduje, że sygnał nie dociera, lub mniej, do mózgu, dzięki czemu pacjent odczuwa mniej bólu. Stosuje się go, gdy silne środki przeciwbólowe nie działają wystarczająco. Gdy ten też nie przyniesie ulgi, następnym krokiem jest podanie morfiny¹⁴.

Niemniej jednak wymienione wyżej leki mają wspólny cel, działać przeciwbólowo. Mimo, iż ich mechanizm działania jest odmienny, wskazuje na ich uniwersalność. Sam ból może wywoływać podwyższone parametry życiowe, dlatego zastosowanie odpowiedniego analgetyku może okazać się niezbędne.

Alkohol, który silnie wpływa na nasz Ośrodkowy Układ Nerwowy przyczynia się do wydłużonej wędrówki naszych informacji wzdłuż włókien nerwowych. Nasze myśli działają, a nawet receptory czuciowo – bólowe są zaburzone. W zależności od ilości spożytej substancji alkoholowej efekt świadomości może być bardzo rozbieżny. Dlatego naszym zadaniem jest podejmowanie odpowiednich decyzji względem rozpoznania, jak dużo ten pacjent wypił i jak duże ma dolegliwości bólowe. Należy również wziąć pod uwagę odległość z miejsca zdarzenia do szpitala. Aby odpowiednio zdiagnozować „jak dużo”, trzeba wziąć pod uwagę widoczne na pierwszy rzut oka problemy z postawą. Rodzi się pytanie, czy są one wynikiem uszkodzenia tkanek w sposób mechaniczny, czy po prostu spowodowane upojeniem alkoholowym. Ponadto, zaburzona równowaga, gesty, bełkotliwa mowa są mocno charakterystyczne dla osoby, która spożywała alkohol.

¹³ A. Danysz, W. Buczek, *Kompendium...*, op. cit., s. 205.

¹⁴ E. Mutschler, *Farmakologia...*, op. cit., s. 221-222.

Podając środek przeciwbólowy z pierwszego stopnia drabiny możemy jedynie mocno zaszkodzić wątrobie. W przypadku złamania kości udowej u osoby pod wpływem alkoholu, gdzie próg bólowy jest znacznie większym, a dostęp do szpitala dosyć odległy wtedy rozważamy nad podaniem morfiny. Oczywiście jest ryzyko hipotonii, czy wystąpienie depresji ośrodkowego układu oddechowego, o którym wcześniej wspomniałem. Jednak naszym priorytetem będzie możliwość działania przeciwbólowego.

Rozdział III

3. Leki przeciwpadaczkowe w reakcji z alkoholem.

3.1. Padaczka opis i sposób postępowania.

Padaczka jest choroba związaną z zaburzeniami neurologicznymi. Polega ona na wzmożonym wyładowaniu elektrycznym między komórkami nerwowymi, neuronami. W zależności od siły napięcia i rodzaju epilepsji objawy mogą być bardzo różne. Od lekkich zaburzeń świadomości do całkowitej utraty przytomności.

Padaczka stanowi jedną z najczęstszych chorób neurologicznych. W Polsce najczęstszą przyczyną występowania padaczki są wszelkiego rodzaju urazy głowy. Chociaż padaczka to bardzo częsta dolegliwość to rozpoznanie pojedynczego czynnika genetycznego nie jest łatwym zadaniem. Charakterystycznym objawem padaczki są napady drgawkowe, wśród których wyróżniamy: napad duży, napad mały, napady miokloniczne, napady atoniczne. Podstawą rozpoznania padaczki jest wywiad lekarski przeprowadzany z pacjentem. Pomaga on nie tylko rozpoznać dolegliwość, ale także dobrać adekwatny sposób leczenia¹⁵.

Oczywiście naszym postępowaniem przy atakach padaczki, będzie priorytetem ochrona głowy przed dodatkowymi uszkodzeniami. Nie wolno pod żadnym pozorem wkładać osobie podczas napadu ciała obcych do jamy ustnej, ponieważ może przynieść to więcej problemu aniżeli pożytku. Oczywiście bardzo ważnym elementem jest ułożenie pacjenta w pozycji bezpiecznej bocznej, przed możliwym zachłyśnięciem się. Wsparcie psychiczne po napadzie zazwyczaj u osób, gdzie doszło do bezwładnego oddania moczu może okazać się bardzo ważne.

3.2. Benzodiazepiny jako leki przeciwpadaczkowe.

Aktualnie w leczeniu chorych na padaczkę, stosuje się cały szereg różnych leków. Niemniej jednak, lekami przeciwpadaczkowymi, które dysponuje ratownik medyczny są benzodiazepiny 1,4. Prócz działania uspokajającego, miorelaksacyjnego, amnestycznego znalazły zastosowanie u osób chorych na padaczkę. Ponadto są przeznaczone, zarówno dla społeczeństwa dorosłego, jak i dzieci. Mechanizm działania tych leków jest ściśle powiązany z receptorami GABA. Pobudliwość wcześniej wspomnianego receptora powoduje napływ jonów Cl do komórki. W konsekwencji daje to hyperpolaryzację, co skutkuje zaburzeniami przewodzenia pomiędzy komórkami nerwowymi. Dlatego też benzodiazepiny dają efekt spokoju, czy otumanienia. Świetnie sprawdzają się jako leki uspokajające, nasenne. Niestety codziennie stosowane mogą prowadzić do głębokiego uzależnienia. My jako zespół ratownictwa będziemy skupiać się na doraźnym podaniu tego leku. Takim przypadkiem bez wątplenia może być wspomniany napad padaczkowy, zarówno miokloniczny obejmujący poszczególne mięśnie ciała, jak również „Grand mal”, czyli toniczno-kloniczny napad (charakterystyczne dla tego typu padaczki: to ślinotok, zasinienie, zaburzenia pamięci z utratą przytomności, przygryzienie języka, samoistne oddanie moczu).

¹⁵ *Ibidem*, s. 281.

Diazepam to czołowy przedstawiciel 1,4- benzodiazepin, lek ten służy do natychmiastowego przerwania stanu epileptycznego. Wykazujące silne działanie przeciwdrgawkowe, uspokajające, anksjolityczne, nasenne i miorelaksacyjne. Lek W 94–99% wiąże się z białkami osocza. Rozpuszcza się w tłuszczach, dzięki czemu łatwo przenika do OUN, a jego działanie pojawia się szybciej niż w przypadku leków nierozpuszczalnych w tłuszczach. Metabolizowany jest w wątrobie przez utlenianie do czynnych metabolitów. Wskazania do stosowania są następujące: doraźne i krótkotrwałe leczenie stanów lękowych, które mogą być również związane z bezsennością, leczenie objawów nagłego odstawienia alkoholu, leczenie stanów zwiększonego napięcia mięśniowego, łagodzenie stanów pobudzenia nerwowego (jako lek uspokajający), premedykacja. Pomocniczo jako lek przeciwdrgawkowy w leczeniu niektórych typów padaczki. Przeciwwskazaniem do stosowania jest ostra niewydolność oddechowa, zespół bezdechu sennego, zaburzenia oddychania, ciężka niewydolność wątroby, fobie, natręctwa, zaburzenia świadomości, przewlekłe psychozy, wstrząs, ostre zatrucie lekami działającymi depresyjnie na OUN lub alkoholem.

Klonazepam to długo działająca pochodna benzodiazepiny wykazująca silne działanie przeciwdrgawkowe, a także działanie uspokajające, nasenne, anksjolityczne i miorelaksacyjne. Bezpośrednio hamuje korowe i podkorowe ogniska padaczkorodne, zapobiega uogólnianiu się napadu drgawkowego. Skraca czas trwania drgawek. W OUN wzmacnia pre- i postsynaptyczne działanie hamujące GABA. Nie zaleca się stosowania u chorych z psychozami. Zachować ostrożność u pacjentów z jaskrą, ataksją mózdkową i rdzeniową oraz u osób z uzależnieniem od alkoholu, narkotyków lub leków w wywiadzie.

Midazolam to krótko działająca, nieulegająca kumulacji pochodna benzodiazepiny o bardzo szybkim i silnym działaniu nasennym i uspokajającym; działa także anksjolitycznie, przeciwdrgawkowo i miorelaksacyjnie. Charakteryzuje się szybkim początkiem działania, stałą efektywnością, szybką przemianą metaboliczną i krótkim czasem działania. Skraca sen początkowy i wydłuża sen bez zaburzeń fazy REM. Przeciwwskazaniem do podania jest nadwrażliwość na midazolam, inne pochodne benzodiazepiny lub którykolwiek składnik preparatu, ostra niewydolność oddechowa, wstrząs, śpiączka, ostre zatrucie alkoholem z objawami zahamowania podstawowych czynności życiowych, myasthenia gravis, jaskra z zamykającym się kątem przesączania. Należy zachować szczególną ostrożność, podając midazolam chorym z grupy dużego ryzyka: chorym w podeszłym wieku oraz wyniszczonym, chorym z POChP, przewlekłą niewydolnością nerek, zastoinową niewydolnością serca, u chorych z organicznym uszkodzeniem mózgu lub w złym stanie ogólnym.

Benzodiazepiny jako leki mocno wpływające na ośrodkowy układ nerwowy, wchodzą również bardzo mocno w interakcje z alkoholem. Oczywiście zależne jest od ilości alkoholu, jak również dawki samego leku. U pacjentów, którzy nadużywają alkohol mogą występować objawy paradoksalne, głównie w interakcji diazepam z etanolem. Upojonemu nie wolno podać 1,4 benzodiazepin. Prowadzi to nawet do śmierci pacjenta, dlatego wyłącznie powinno się wdrożyć te leki osobom trzeźwym¹⁶.

Trzeba również pamiętać, że możemy wywołać przez nieuwagę u osób pod wpływem alkoholu napady padaczkowe. W przypadku zauważenia stanów odwrotnych względem mechanizmu działania leku trzeba zaprzestać terapii. Większe dawki benzodiazepin w połączeniu z alkoholem prócz zaburzeń świadomości negatywnie wpływa także na układ oddechowy, powodując niewydolność oddechową, czy chwile bezdechu. Taki pacjent będzie miał podobne objawy, jak w przypadku wstrząsu, bladość, zasinienie powłok skórnych, co przyczynia się również do paraliżu układu krwionośnego. Oczywiście, taki stan występuje w momencie silnej reakcji, gdzie stężenie zarówno leku jest bardzo duże.

¹⁶ A. Danysz, W. Buczek, *Kompendium...*, op. cit., s. 205.

3.3. Interakcje leków przeciwpadaczkowych z alkoholem.

Benzodiazepiny zarówno z alkoholem, jak i z innymi lekami, które wpływają na OUN tworzą szereg niepożądanych interakcji. Oczywiście zależne jest od spożytego preparatu, jak również od płci, wieku czy masy samego pacjenta. U osób którzy są pod wpływem alkoholu należy być bardzo ostrożnym w momencie podawania leków, gdyż nasze działanie mogłoby wywołać negatywny efekt farmakoterapeutyczny. Bezpieczniejszym lekiem z wyboru będzie zastosowanie siarczanu magnezu w momencie stanu przed rzucawkowego.

Na zlecenie lekarza możemy podać tiopental. Lek ten stosowany jest w terapii stanu padaczkowego, w przypadku gdy ataki trwają ponad 30 minut. Aby im zapobiegać, należy pacjenta wprowadzić w stan śpiączki farmakologicznej¹⁷. Tiopental w ratownictwie medycznym jest stosowany w zabiegach kardiowersji, jednak bardzo łatwo barbiturany przy dłuższym stosowaniu prowadzą do lekozależności. Powinny być więc wymieniane na leki z innej grupy.

¹⁷ *Ibidem*, s. 12.

Rozdział IV

4. Układ krwionośny i farmakoterapia przedszpitalna.

4.1. Nadciśnienie tętnicze – etiologia.

Ratownik w swojej pracy spotyka się z pacjentami o różnych dolegliwościach. Zazwyczaj są to pacjenci z problemami układu krążenia. Najczęściej występującym stanem jest hipertensja, czyli podwyższony stan ciśnienia tętniczego krwi odbiegającego od normy (skurczowego <120mm Hg i rozkurczowego <80mm Hg), który charakteryzuje się wysokimi parametrami zarówno skurczowymi, jak i rozkurczowymi. Może objawiać się okresowym napadem, lub utrwalonym, stałym wysokim ciśnieniem tętniczym. Trzeba zwrócić na to uwagę, gdyż w momencie podania innych leków hipotensyjnych możemy nasilić krwawienie lub po prostu zbyt mocno obniżyć ciśnienie - co stanie się niekorzystne zarówno dla pacjenta, jak i dalszego jego postępowania. Mowa jest oczywiście o anestezji w momencie koniecznej operacji. Stosowane są leki w tym przypadku anestetyki. Zazwyczaj jest to połączenie barbituranów czy benzodiazepin wraz z lekiem przeciwbólowym. Oczywiście mogą one w sposób niekorzystny zadziałać u pacjentów pod wpływem alkoholu, jak również poprzez niekorzystną farmakoterapię przedszpitalną.

Leki hipotensyjne wpływające na regulację naszego ciśnienia odgrywają bardzo ważną rolę. W zależności od etiologii przyczyny, która powoduje taki stan hipertensyjny, należy pamiętać o doborze odpowiednich środków. Pacjenci pod wpływem substancji alkoholowych są dodatkowo narażeni na działanie niektórych leków hipotensyjnych, które w interakcji z alkoholem powodują dodatkowe obniżenie ciśnienia. Zarówno w drodze do szpitala, jak również w późniejszym leczeniu może mieć to dodatkowe znaczenie.

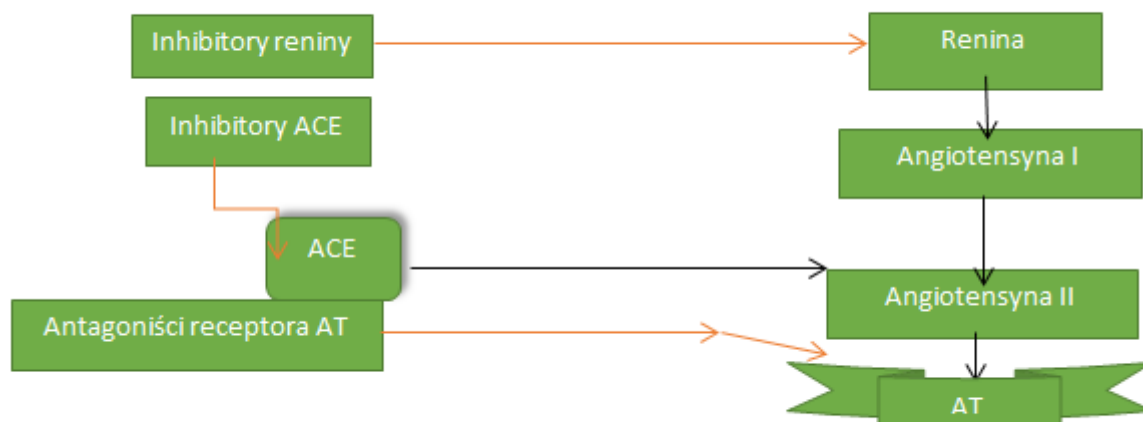
Zespół ratownictwa medycznego dysponuje szeregiem leków, których zadaniem jest normalizacja nieprawidłowego ciśnienia tętniczego. Jednym z takich leków jest kaptopril, który należy do grupy Inhibitorów Konwertazy Angiotensyny (IKA). Jego działanie powoduje spadek ciśnienia tętniczego, ponieważ dochodzi do blokowania enzymu – konwertazy angiotensynowej, która bierze udział w tworzeniu angiotensyny II – bardzo silnie kurczącej naczynia. Blokując ten enzym dochodzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych.

Kaptopril jak większość leków stosowanych w nadciśnieniach wchodzi w interakcje z etanolem, który potęguje jego działanie hipotensyjne, obniżając ciśnienie zarówno skurczowe jak i rozkurczowe.

Dlatego też ratownik medyczny powinien w wywiadzie stwierdzić, czy pacjent jest pod wpływem alkoholu. Ma to duże znaczenie, ponieważ może to wywołać niekorzystny efekt hemodynamiczny¹⁸.

¹⁸ *Ibidem*, s.32.

Rysunek numer 1. Hamowanie Angiotensyny II



Źródło: opracowanie własne.

Kolejnym lekiem mającym wpływ na nadciśnienie tętnicze w ZRM jest furosemid. Jest on lekiem, o silnym działaniu moczopędnym co w konsekwencji prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego. Hamuje on transport jonów chlorkowych we wstępującym odcinku pętli Henlego, co skutkuje zwiększeniem wydalania sodu, potasu, wapnia, magnezu, fosforanów i chlorków wraz z wodą. Stosuje się go w momencie obrzęków w niewydolności krążenia, obrzęku płuc, obrzęku mózgu, ostrej lub przewlekłej niewydolności nerek oraz w leczeniu skojarzonym nadciśnienia tętniczego. Podobnie jak w przypadku kaptoprilu, furosemid również wchodzi w interakcje z etanolem, który potęguje działanie hipotensyjne, ponadto zwiększa problemy z gospodarką wodno – elektrolitową. Furosemid zwiększa wydalanie potasu, sodu i wapnia, a alkohol zmniejsza ilość magnezu w organizmie, co może mieć niekorzystny wpływ na prace serca. Dlatego też przy stosowaniu innych hipotensyjnych środków leczniczych należy o tym pamiętać. Zażywanie furosemidu przez osoby chore na cukrzycę, jak i kobiety w ciąży jest zakazane¹⁹.

4.2. Azotany a alkohol etylowy.

Nitrogliceryna, jak również izosorbid poprzez zawarty w nim składnik tlenek azotu rozszerza naczynia krwionośne, dając przy tym korzystny efekt hemodynamiczny, co doprowadza do spadku ciśnienia krwi²⁰. Są to leki o bardzo dużym znaczeniu farmakologicznym. Stosowany najczęściej jest przy zawałach (przednia ściana), przy

¹⁹ *Ibidem*, s. 283-284.

²⁰ *Ibidem*, s. 226-267.

nadciśnieniu tętniczym jak również przy zatruciu kokainą czy efedryną. Łatwo wchodzi w reakcje z niektórymi lekami, zwłaszcza przeciwdepresyjnymi, a także jak większość leków stosowanych w chorobach krążenia z etanolem. Alkohol nasila działanie azotanów, co w konsekwencji może doprowadzić do znacznego spadku ciśnienia, objawiającego się omdleniem, a nawet utratą przytomności.

4.3. Urapidil względem etanolu.

Urapidil jest antagonistą receptora adrenergicznego alfa 1. Receptory te znajdują się głównie w ścianach naczyń krwionośnych, a blokada ich poprzez lek powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych. Podobnie jak w przypadku innych leków hipotensyjnych, urapidil wchodzi w interakcje z alkoholem etylowym. Wpływ alkoholu na nadciśnienie tętnicze uwarunkowane jest od ilości. Niewielka ilość alkoholu powoduje obniżenie ciśnienia, natomiast większe dawki wzrost ciśnienia nawet o 10mmHg.

Jak przedstawiono powyżej, leki stosowane w nadciśnieniach w różnym stopniu wchodzi w interakcje z etanolem. Należy jednak pamiętać, że w leczeniu doraźnym dostępne leki hipotensyjne nie powinny być podawane, w przypadku upojenia alkoholowego.

4.4. Atropina działanie niepożądane z alkoholem.

Lekiem który jest przeznaczony do samodzielnego stosowania przez ratownika medycznego jest atropina. Lek ten hamuje nerw błędny, ponadto rozszerza naczynia krwionośne, a także zapobiega w bradykardii w ZRM głównie w tym celu jest stosowany. Atropina ma także duże znaczenie w stanach skurczowych przewodu pokarmowego, ponieważ zmniejsza napięcie mięśni gładkich. W reakcji z etanolem atropina powoduje zaburzenia równowagi i paradoksalnie zwiększa ciśnienie krwi.²¹

²¹ *Leki W ratownictwie...*, op.cit., s. 228-232.

Rozdział V

5. Farmakologia układu pokarmowego.

5.1. Interakcje alkoholu z lekami grupy układu pokarmowego.

Zaburzenia związane z pracą układu pokarmowego w dużym stopniu zależne są od układu nerwowego czy układu hormonalnego. Pierwszy wspomniany układ nerwowy jest regulatorem czynności perystaltyki przewodu pokarmowego, zarówno poprzez układ parasympatyczny pobudzając, jak również hamując w momencie napięcia układu sympatycznego.

Choroba wrzodowa żołądka należy do częstych chorób w obrębie przewodu pokarmowego. Polega ona na uszkodzeniu błon śluzowych, ma podłoże morfologiczne zazwyczaj zlokalizowana w obrębie żołądka, czy pierwszego odcina jelita cienkiego - dwunastnicy. Bardzo często powstaje ona na skutek zakażenia *Helicobacter pylori* także pod wpływem NLPZ, które blokując powstawanie prostaglandyn mogą przyczynić się do powstania choroby wrzodowej.

Choroba wrzodowa żołądka i/lub dwunastnicy, potocznie określana jako wrzody żołądka i/lub dwunastnicy to cykliczne pojawianie się trawiennych wrzodów żołądka lub dwunastnicy. Główną metodą leczenia choroby wrzodowej u osób zakażonych jest usunięcie (eradykacja) zakażenia *Helicobacter pylori* przez zastosowanie antybiotyków i leków zmniejszających wydzielanie kwasu żołądkowego. Wskazania do eradykacji ustala lekarz.

Warto wspomnieć o antagonistach receptora H₂, blokery receptora H₂ (ATC A 02 BA), czyli grupie leków, których mechanizm działania oparty jest na blokowaniu receptora histaminergicznego H₂, dzięki czemu zatrzymany zostaje zależny od histaminy mechanizm zwiększający produkcję soku żołądkowego i jego głównego składnika, czyli kwasu solnego. Blokują one, w różnym stopniu (w zależności od substancji czynnej), wydzielanie spoczynkowe kwasu solnego, na przykład wywołane przez bodziec pokarmowy, histaminę lub pentagastrynę.

Z kolei Inhibitory pompy protonowej (IPP) to grupa leków stosowanych w terapii schorzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego, głównie w zapobieganiu i leczeniu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy. Działanie inhibitorów pompy protonowej polega na zahamowaniu wytwarzania kwasu solnego przez pompę protonową znajdującą się w komórkach okładzinowych błony śluzowej żołądka. Z chemicznego punktu widzenia są one słabymi zasadami. Są silniejsze od innych leków stosowanych w celu hamowania wydzielania kwasu żołądkowego. Rzadko wywołują działania uboczne, najczęściej pod postacią zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Mogą wchodzić w interakcje z lekami, które ulegają metabolizmowi przy udziale cytochromu P450. Pacjentom, u których istnieje ryzyko komplikacji ze strony układu pokarmowego (wrzodów, krwawienia, perforacji) profilaktycznie należy podawać inhibitory pompy protonowej²².

W leczeniu wrzodów lekarz proponuje następujący schemat leczenia: inhibitor pompy protonowej (esomeprazol, lanzoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol) w skojarzeniu z antybiotykami, amoksycyliną i metronidazolem (lub klarytromycyną) przez 10–14 dni. Zastosowanie schematów wielolekowych pozwala osiągnąć maksymalny odsetek

²² E. Mutschler, *Farmakologia...*, op.cit., s. 225.

eradykacji przy minimalnym rozwoju lekooporności. W razie nieskuteczności terapii stosuje się inne schematy leczenia z użyciem m.in. antybiotyków z grupy tetracyklin. Skuteczność eradykacji *Helicobacter pylori* zależy od wielu czynników, m.in. od dyscypliny pacjentów w zakresie stosowanego leczenia.

Zakres działania antybiotyków Beta – laktamowych obejmuje drobnoustroje Gram – dodatnie jak również Gram – ujemne, jest on jednak różny u poszczególnych przedstawicieli tej grupy. Antybiotyki te działają bakteriobójczo zależnie od czasu. Zabijane są komórki wyłącznie dzielące się, ponieważ tylko w takich zachodzi synteza mureiny²³.

Należy również przytoczyć definicję *Helicobacter pylori* – gram-ujemna, która wyposażona w kilka witek bakteria o helikalnym kształcie, która zaliczana jest do pałeczek. Bakteria ta zasiedla powierzchnię komórek nabłonkowych błony śluzowej części przedodźwiernikowej żołądka²⁴. Jej obecność zwiększa ryzyko wystąpienia takich schorzeń jak zapalenie żołądka typu B (mogące prowadzić do powstania nowotworu) i wrzody trawienne. Obecnie wiadomo, że *H. pylori* odpowiada w przybliżeniu za 80% przypadków choroby wrzodowej żołądka i 90% przypadków choroby wrzodowej dwunastnicy.

Substancją czynną jest metoklopramid, który wykazuje działanie prokinetyczne (usprawnia motorykę górnego odcinka przewodu pokarmowego, przyspiesza opróżnianie żołądka) i działanie przeciwwymiotne. Metoklopramid blokuje ośrodkowe i obwodowe receptory dopaminowe D2 oraz receptory serotoninowe 5-HT3. W konsekwencji wpływa na uwalnianie acetylocholino ze splotów nerwowych w mięśniach gładkich ściany jelita. Europejska Agencja Leków (EMA) w roku 2013 zaleciła ograniczenie wskazań (wyłącznie do leczenia nudności i wymiotów oraz zapobiegania im), ograniczenie dawki (do 30 mg na dobę u dorosłych) i okresu stosowania metoklopramidu (jedynie stosowanie krótkotrwałe do 5 dni) w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych ze strony układu nerwowego. U młodzieży i dzieci po 1. roku życia metoklopramid jest zalecany wyłącznie w przypadku, kiedy stosowanie innych metod leczenia jest nieskuteczne lub niemożliwe.

Metoklopramid względem etanolu nasila jego działanie. W momencie podania leku przedłuża zaburzenia świadomości, pacjent przez dłuższą chwilę może się czuć jak w chwili spożycia większej ilości alkoholu.

Drotaweryna jest lekiem dostępnym dla zespołu ratownictwa medycznego. Należy ona do spazmolityków, zmniejsza napięcie mięśni gładkich przewodu pokarmowego co jest wynikiem hamowania fosfodiasterazy. Drotaweryna podobnie jak papaweryna jest stosowana w kolkach różnego pochodzenia, zaparciach zapaleniu trzustki i jako lek II rzutu w chorobie wrzodowej żołądka. Zarówno drotaweryna jak i papaweryna nie działają synergistycznie z alkoholem etylowym, niemniej jednak alkohol w połączeniu ze wspomnianymi lekami mogą doprowadzić do uszkodzenia wątroby, nie ma to jednak większego wpływu przy doraźnym podaniu leku przez ratownika medycznego.

Alkohol, mimo iż nie wchodzi w reakcje z glikokortykosteroidami to grupa tych leków może nasilać krwawienie i powiększać nisze wrzodową - zwłaszcza deksametazon.

²³ *Ibidem*, s. 758.

²⁴ *Ibidem*, s. 597-598.

Podsumowanie

Podsumowując niniejszą pracę, ratownik medyczny jest zobowiązany do udzielania pomocy pacjentom. Według nowelizacji rozporządzenia ministra z dnia 20 kwietnia 2016 roku ratownik medyczny ma do dyspozycji 47 leków. Oczywiście należą one do różnych grup, o działaniu przeciwbólowym, rozkurczowym, przeciwdrgawkowym, znieczulającym, oraz rozkurczającym oskrzela. Ważnym elementem w chwili podawania jest dawka (nie tylko aspekt ilościowy, ale przede wszystkim jakościowy). Przykładowy lek z grupy NLPZ - aspiryna i jej określona dawka, przyjęta w procedurze stanów przedzawałowych powoduje z jednej strony wytwarzanie prostacykliny, z drugiej zaś hamuje produkcję tromboksanów. W efekcie aspiryna zapobiega tworzeniu się skrzepów, oraz dzięki prostacyklinie powoduje rozszerzenie naczyń wieńcowych. Niezbędna jest również: znajomość mechanizmu działania, wskazania stosowania, przeciwwskazania, czy również interakcje z innymi lekami, a przede wszystkim z alkoholem. Ostatni wymieniony problem - łączenia danego leku u pacjentów, którzy są pod wpływem napojów alkoholowych ma istotne znaczenie w procesie działania leku czy działań niepożądanych, prowadzących nawet do zgonu pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Betleja L., Falkowski T., Jakubik B., *Vademecum Biologia*, Warszawa 2016.
2. Biesada T., *Elementy etyki lekarskiej*, Kraków 2006.
3. Danysz A., Buczek W., *Kompendium farmakologii i farmakoterapii*, Warszawa 2016.
4. Guca P., Machała M., *Postępowanie przedszpitalne W obrażeniach ciała*, Warszawa 2015.
5. *Leki W ratownictwie medycznym*, red. J. Kleszczyński, M. Zawadzki, Warszawa 2015.
6. *Leki W ratownictwie medycznym*, red. J. Kleszczyński, M. Zawadzki, Warszawa 2015.
7. Michajlik A., Ramotowski W., *Anatomia i fizjologia człowieka*, Warszawa 2013.
8. Mutschler E., *Farmakologia i toksykologia*, Warszawa 2012.
9. Pliniusza K., *K. Pliniusza Starszego Historyi naturalnej ksiąg XXXVII*, Poznań 1845.
10. Saint M., Muller A., Meynadier J., *Ból – diagnostyka, leczenie i prewencja*, Warszawa 1998.
11. Saint M., Muller A., Meynadier J., *Ból – diagnostyka, leczenie i prewencja*, Warszawa 1998.
12. *World Health Statistics 2016*, WHO.